

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Agilus 120 mg poeder voor oplossing voor injectie

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Elke injectieflacon bevat 120 mg dantroleennatrium-hemiheptahydraat.

Na reconstitutie met 20 ml water voor injectie bevat elke milliliter oplossing 5,3 mg dantroleennatrium-hemiheptahydraat.

### Hulpstoffen met bekend effect

Elke injectieflacon bevat 3.530 mg hydroxypropylbetadex en 6,9 mg natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Poeder voor oplossing voor injectie.

Geeloranje gevriesdroogd poeder.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

In combinatie met adequate ondersteunende maatregelen is Agilus geïndiceerd voor de behandeling van maligne hyperthermie bij volwassenen en kinderen van alle leeftijden.

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

De behandeling met Agilus moet worden gestart zodra een maligne-hyperthermiecrisis wordt vermoed, d.w.z. gekenmerkt door spierstijfheid, metabole acidose en/of snel stijgende lichaamstemperatuur.

#### Dosering

Agilus moet snel worden toegediend via intraveneuze injectie in een initiële dosis van 2,5 mg/kg lichaamsgewicht voor volwassen en pediatrische patiënten.

Zolang de belangrijkste klinische symptomen tachycardie, hypoventilatie, aanhoudende hyperaciditeit (bewaking van pH en partiële druk van kooldioxide (pCO<sub>2</sub>) vereist) en hyperthermie aanhouden, moet een bolusinjectie van 2,5 mg/kg om de 10 minuten worden herhaald totdat de fysiologische en metabole afwijkingen verbeteren (zie rubriek 5.1). Als een cumulatieve dosis van 10 mg/kg of meer wordt overwogen, moet de diagnose maligne hyperthermie opnieuw worden onderzocht.

De volgende tabel geeft voorbeelden van dosering op basis van het aantal injectieflacons dat nodig is voor de initiële dosis van 2,5 mg/kg, die onmiddellijk vereist is door snelle injectie:

**Tabel 1. Voorbeelden van doseringen**

<b>Voorbeelden van dosering op basis van lichaamsgewicht voor een oplaaddosis van 2,5 mg/kg voor zowel volwassenen als kinderen</b>				
<b>Aantal te bereiden injectieflacons<sup>a</sup></b>	<b>Lichaamsgewicht</b>	<b>Voorbeeld doseringsaanbeveling</b>		
		<b>Lichaamsgewicht</b>	<b>Toe te dienen dosis</b>	<b>Toe te dienen volume<sup>a</sup></b>
1	Tot en met 48 kg	3 kg	7,5 mg	1,4 ml
		6 kg	15 mg	2,8 ml
		12 kg	30 mg	5,6 ml
		24 kg	60 mg	11,3 ml
		48 kg	120 mg	22,6 ml
2	Van 49 kg tot en met 96 kg	72 kg	180 mg	33,9 ml
		96 kg	240 mg	45,2 ml
3	Vanaf 97 kg	120 kg	300 mg	56,5 ml
		144 kg <sup>b</sup>	300 mg <sup>b</sup>	56,5 ml

<sup>a</sup>Het totale volume van één gereconstitueerde injectieflacon is 22,6 ml.

<sup>b</sup>Voor elk lichaamsgewicht mogen de begindosis en eventuele herhalingsdoses niet hoger zijn dan 300 mg, wat overeenkomt met 2,5 injectieflacons.

### Behandeling van heropflakking (recidief)

Opgemerkt moet worden dat de hypermetabole kenmerken van maligne hyperthermie binnen de eerste 24 uur na de aanvankelijke verdwijning ervan kunnen terugkeren. Als zich een heropflakking voordoet, moet Agilus opnieuw worden toegediend in een dosis van 2,5 mg/kg om de 10 minuten totdat de tekenen van maligne hyperthermie weer afnemen. Dezelfde overwegingen voor het monitoren van metabole afwijkingen en het titreren van doses in een eerste episode zijn van toepassing op de behandeling van heropflakking.

### Pediatrische patiënten

Geen dosisaanpassing nodig.

### Wijze van toediening

Voor intraveneus gebruik.

Elke injectieflacon moet worden bereid door 20 ml water voor injectie toe te voegen en de injectieflacon te schudden totdat de oplossing is opgelost. Gereconstitueerde Agilus is een geeloranje oplossing met een eindvolume van 22,6 ml.

Voor instructies over reconstitutie van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

## **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

## **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Het gebruik van Agilus bij de behandeling van maligne-hyperthermiecrisis is geen vervanging voor andere ondersteunende maatregelen. Deze moeten afzonderlijk worden voortgezet in hun verschillende vormen.

Voorzichtigheid is geboden bij het optreden van symptomen van hyperkaliëmie (spierverlamming, veranderingen in het electrocardiogram, bradycardiale aritmieën) of in gevallen van reeds bestaande hyperkaliëmie (nierinsufficiëntie, digitalisintoxicatie enz.), aangezien in dierstudies een verhoging van

serumkalium is aangetoond als gevolg van gelijktijdige toediening van dantroleen met verapamil. Gelijktijdig gebruik van Agilus en calciumkanaalblockers wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Agilus is alleen voor intraveneus gebruik. Vanwege de hoge pH-waarde van de oplossing (pH 9,5) moet extravasculaire injectie worden vermeden omdat dit kan leiden tot weefselnecrose. Vanwege het risico op vasculaire occlusie moeten intra-arteriële injecties worden vermeden.

Morsen van de oplossing op de huid moet worden vermeden. Als de oplossing op de huid komt, moet deze met voldoende water worden verwijderd (zie rubriek 6.6).

Tijdens de behandeling met dantroleen kan leverbeschadiging optreden. Dit is waargenomen bij langdurige orale toediening en kan een dodelijk verloop hebben.

### Hulpstoffen

#### *Hydroxypropylbetadex*

Agilus bevat 3.530 mg hydroxypropylbetadex (een cyclodextrine) per injectieflacon, wat overeenkomt met 156,2 mg/ml in de gereconstitueerde oplossing. Hydroxypropylbetadex verhoogt de oplosbaarheid van dantroleen en vermindert daardoor de bereidingstijd en het vloeistofvolume.

Hydroxypropylbetadex is in verband gebracht met ototoxiciteit in dierstudies (zie rubriek 5.3); en gevallen van gehoorbeschadiging zijn waargenomen in studies in andere klinische settings. Gevallen van gehoorbeschadiging zijn waargenomen bij blootstellingsniveaus van hydroxypropylbetadex die vergelijkbaar zijn met het hogere bereik van de aanbevolen Agilus-doses. In de meeste gevallen was de gehoorbeschadiging van voorbijgaande aard en van lichte tot milde ernst. Voor patiënten die hoge doses Agilus nodig hebben (boven 10 mg/kg) moet de diagnose opnieuw worden beoordeeld (zie rubriek 4.2).

Het mogelijk risico op gehoorbeschadiging kan van bijzonder belang zijn bij patiënten met een verhoogd risico op gehoorverlies, bijvoorbeeld bij terugkerende/chronische oorinfecties.

Blootstelling aan hydroxypropylbetadex vanuit Agilus is naar verwachting hoger bij patiënten met nierfunctiestoornissen. De potentiële risico's van hydroxypropylbetadex kunnen bij deze patiënten hoger zijn.

#### *Natrium*

Dit geneesmiddel bevat 6,9 mg natrium per injectieflacon, overeenkomend met 0,345% van de door de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene.

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Geïsoleerde meldingen en dierstudies wijzen op een interactie tussen dantroleen en calciumkanaalblockers, zoals verapamil en diltiazem, in de vorm van hartfalen. Gelijktijdig gebruik van Agilus en calciumkanaalblockers wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

Gelijktijdige toediening van Agilus met niet-depolariserende spierverslappers, zoals vecuronium, kan hun effect versterken.

### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

#### Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van dantroleen bij zwangere vrouwen. Dieronderzoek heeft onvoldoende gegevens opgeleverd wat betreft reproductietoxiciteit

(zie rubriek 5.3). Postpartum uterusatonie is gemeld na intraveneuze dantroleentherapie. Het risico op het floppy-infant-syndroom bij pasgeborenen is ook beschreven wanneer intraveneus dantroleen werd toegediend aan de moeder tijdens een keizersnede. Dantroleen gaat door de placenta en mag alleen tijdens de zwangerschap worden gebruikt als het potentiële voordeel opweegt tegen het mogelijke risico voor moeder en kind.

### Borstvoeding

Er is geen informatie beschikbaar over het gebruik van dantroleen tijdens de borstvoeding. Volgens het veiligheidsprofiel kan een risico voor een met moedermelk gevoede zuigeling niet worden uitgesloten, aangezien dantroleen wordt uitgescheiden in de moedermelk. Daarom moet borstvoeding worden gestaakt tijdens behandeling met Agilus. Op basis van de eliminatiehalfwaardetijd van dantroleen kan de borstvoeding 60 uur na de laatste dosis worden hervat.

### Vruchtbaarheid

Gegevens over de effecten van dantroleen op de vruchtbaarheid bij mensen zijn niet beschikbaar. In dieronderzoek zijn geen nadelige effecten op de vruchtbaarheid waargenomen (zie rubriek 5.3).

## **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Agilus heeft grote invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen, omdat het kan leiden tot skeletspierzwakte, duizeligheid en licht gevoel in het hoofd. Omdat sommige van deze symptomen tot 48 uur kunnen aanhouden, mogen patiënten geen voertuig besturen of machines bedienen.

## **4.8 Bijwerkingen**

Agilus is een skeletspierverslapper. De meest gemelde bijwerking van intraveneuze toediening van dantroleen, skeletspierzwakte, houdt verband met dit werkingsmechanisme.

De waargenomen bijwerkingen houden verband met dantroleen en de formuleringen ervan voor acuut, intraveneus gebruik en voor chronisch, oraal gebruik. Enkele van de vermelde bijwerkingen kunnen ook worden waargenomen als gevolg van de onderliggende maligne-hyperthermiecrisis. Bijwerkingen worden hieronder weergegeven volgens systeem/orgaanklasse en frequentie.

Frequenties worden gedefinieerd volgens:

Zeer vaak ( $\geq 1/10$ )

Vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )

Soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ )

Zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ )

Zeer zelden ( $< 1/10.000$ )

Niet bekend: frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald.

**Tabel 2: Lijst van bijwerkingen**

<b>Systeem/orgaanklasse</b>	<b>Frequentie</b>	<b>Bijwerkingen</b>
Immuunsysteemaandoeningen	Niet bekend	Overgevoeligheid, anafylactische reactie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen <sup>a</sup>	Niet bekend	Hyperkaliëmie
Zenuwstelselaandoeningen	Niet bekend	Duizeligheid, somnolentie, insult, dysartrie, hoofdpijn
Oogaandoeningen	Niet bekend	Gezichtsvermogen afgenomen
Hartaandoeningen <sup>a</sup>	Niet bekend	Hartfalen, bradycardie, tachycardie
Bloedvataandoeningen	Niet bekend	Tromboflebitis
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Niet bekend	Respiratoir falen, onderdrukte ademhaling

Maagdarmsstelselaandoeningen	Niet bekend	Buikpijn, nausea, braken, gastro-intestinale bloeding, diarree, dysfagie
Lever- en galaandoeningen	Niet bekend	Geelzucht <sup>b</sup> , hepatitis <sup>b</sup> , leverfunctie afwijkend, leverfalen met fatale afloop <sup>b</sup> , idiosyncratische of overgevoelige leverziekten
Huid- en onderhuidaandoeningen	Niet bekend	Urticaria, erytheem, hyperhidrose
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Niet bekend	Spierzwakte, spiervermoeidheid
Nier- en urinewegaandoeningen <sup>a</sup>	Niet bekend	Kristalurie
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Niet bekend	Hypotone baarmoeder
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Niet bekend	Vermoeidheid, toedieningsplaatsreactie, asthenie

<sup>a</sup>Deze bijwerkingen werden waargenomen in niet-klinische studies.

<sup>b</sup>Deze bijwerkingen zijn waargenomen bij chronische, orale behandeling.

### Pediatrische patiënten

Frequentie, type en ernst van bijwerkingen bij kinderen zijn naar verwachting hetzelfde als bij volwassenen.

### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

## **4.9 Overdosering**

Maligne hyperthermie is een noodsituatie waarbij een snelle injectie van een hoge dosis Agilus noodzakelijk kan zijn (zie rubriek 4.2).

Dantroleen werkt als spierverslapper. Ernstige spierzwakte met ademhalingsdepressie als gevolg kan optreden. Daarom moeten bij accidentele overdosering symptomatische en algemene ondersteunende maatregelen worden genomen.

De waarde van dialyse bij een overdosis dantroleen is niet bekend. Er is geen specifiek antidotum voor dantroleen.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: spierrelaxantia, direct werkende middelen, ATC-code: M03CA01.

#### Werkingsmechanisme en farmacodynamische effecten

Dantroleen is een skeletspierslapper die bindt aan de ryanodinereceptor-1 (RYR1) en het vrijkomen van calcium uit het sarcoplasmatisch reticulum (SR) onderdrukt. Dantroleen heeft weinig of geen effect op de samentrekking van de hartspier, behalve mogelijk bij hogere doses. Een voorbijgaand inconsistent onderdrukkend effect op de gastro-intestinale gladde spieren werd waargenomen bij hoge intraveneuze doses.

RYR1 werkt als een calciumionen ( $\text{Ca}^{2+}$ )-kanaal dat zich in het SR van skeletspieren bevindt en leidt tot spiercontractie wanneer het geactiveerd wordt. Bij voor maligne hyperthermie gevoelige personen wordt de RYR1-functie verstoord door triggers zoals vluchtige anesthetica en/of succinylcholine en repolariseert deze niet, wat leidt tot ongereguleerde  $\text{Ca}^{2+}$ -afgifte uit het SR. De resulterende stijging van het sarcoplasmatische  $\text{Ca}^{2+}$  veroorzaakt aanhoudende spiercontractie en overmatige stimulatie van aerobe en anaerobe stofwisseling die resulteert in een verhoogd verbruik van zuurstof en adenosinetrifosfaat, metabole acidose en warmteontwikkeling, wat samen een hypermetabole toestand en hyperthermie tot gevolg heeft. Dantroleen bindt aan de RYR1 en stabiliseert de rusttoestand ervan, waardoor het vrijkomen van  $\text{Ca}^{2+}$  uit het SR wordt onderdrukt en de metabole cascade wordt gestopt. Dantroleentherapie kan alleen werken als  $\text{Ca}^{2+}$  nog niet volledig is geleegd uit het SR, d.w.z. dantroleen moet zo vroeg mogelijk worden gebruikt, op voorwaarde dat de spierperfusie nog voldoende is gewaarborgd.

### Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid van dantroleen is goed vastgesteld. De beoordeling van bekende en potentiële risico's van intraveneus dantroleen is ook gebaseerd op gegevens over blootstelling na het in de handel brengen. Gepubliceerde onderzoeken bij gezonde vrijwilligers leveren ondersteunende gegevens over de veiligheid.

Bij bewuste gezonde proefpersonen ( $n = 12$ ) bleek de depressie van de spiertrekspanning binnen 2-3 minuten te stabiliseren na herhaalde intraveneuze bolusdoses van 0,1 mg/kg dantroleen om de 5 minuten. Er was geen herstel voor de volgende dosis. Er is aangetoond dat een dosis van 2,5 mg/kg een maximale dosisrespons in de spieren veroorzaakt.

Er zijn geen klinische onderzoeken naar de werkzaamheid en veiligheid van Agilus uitgevoerd. Een 2-delig, deels gerandomiseerd, open-label onderzoek met eenmalige dosis naar de relatieve biologische beschikbaarheid van Agilus versus 20 mg intraveneus dantroleen werd uitgevoerd bij gezonde volwassen vrijwilligers ( $n = 21$ ). De bijwerkingen die in het onderzoek voor beide producten werden gemeld, kwamen overeen met het bekende werkingsmechanisme van dantroleen als skeletspierverslapper en met eerdere literatuur.

In gepubliceerde caseseries staat een snellere toediening van dantroleen in verband met betere resultaten. In het onderzoek naar relatieve biologische beschikbaarheid was de gemiddelde reconstitutietijd van 1 injectieflacon Agilus (120 mg) en 1 injectieflacon intraveneus dantroleen van 20 mg respectievelijk 50 seconden en 90 seconden.

In een laboratorium-simulatieonderzoek van het totale bereidings- en toedieningsproces van injectieflacons waren de gemiddelde tijden voor het bereiden en toedienen van 1 injectieflacon Agilus (120 mg) en 1 injectieflacon intraveneus dantroleen van 20 mg als volgt:

- Canule voor volwassenen: respectievelijk 1 minuut en 53 seconden, en 3 minuten
- Pediatrische canule: respectievelijk 1 minuut en 57 seconden, en 4 minuten en 2 seconden

Opflakking komt naar schatting voor bij 10-15% van de patiënten met maligne hyperthermie en is waarschijnlijker in ernstige gevallen waarbij hogere doses dantroleen nodig zijn om de initiële reactie onder controle te krijgen.

In een retrospectief onderzoek en analyse van casestudies met adequate gegevens tussen 1979 en 2020 kregen 116 volwassen patiënten (18 jaar en ouder) dantroleen als behandeling voor maligne hyperthermie. Van deze patiënten werd gemeld dat 112 (97%) overleefden. De mediane toegediende therapeutische dosis was 2,4 mg/kg en bij de meerderheid van de patiënten (58%) was een therapeutische dosis van 2,5 mg/kg voldoende om een episode van maligne hyperthermie (MH) op te lossen. Bij 87% van de patiënten was de therapeutische dosis niet hoger dan 5 mg/kg en bij 95% van de patiënten was de dosis niet hoger dan 10 mg/kg.

## Pediatrische patiënten

In een retrospectief onderzoek en analyse van casestudies met adequate gegevens tussen 1979 en 2020 kregen 91 pediatrische patiënten (tussen < 1 maand en maximaal 18 jaar oud) dantroleen als behandeling voor maligne hyperthermie. Van deze patiënten werd gemeld dat 87 (96%) overleefden. De mediane toegediende therapeutische dosis was gelijkaardig voor alle pediatrische leeftijdsgroepen en varieerde van 2 tot 3 mg/kg en bij de meerderheid van de patiënten (59%) was een therapeutische dosis van 2,5 mg/kg voldoende om een episode van MH op te lossen. Bij 89% van de patiënten was de therapeutische dosis niet hoger dan 5 mg/kg en bij 98% van de patiënten was de dosis niet hoger dan 10 mg/kg.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

Bij bewuste gezonde proefpersonen (n = 12) werd een maximale concentratie ( $C_{max}$ ) in volbloed van 4,2 mcg/ml gerapporteerd na 2,4 mg/kg intraveneus dantroleen, waarbij tot 75% van de contractie van de skeletspieren werd geblokkeerd. Bij patiënten met vermoedelijke of bewezen maligne hyperthermie (n = 6) die profylactisch werden behandeld met dantroleen 2,5 mg/kg intraveneus, lagen de gerapporteerde  $C_{max}$  waarden tussen 4,3 en 6,5 mcg/ml.

### Distributie

Dantroleen is reversibel gebonden aan plasma-albumine. In menselijk plasma *in vitro* bij een concentratie van 6 mcg/ml Agilus was dantroleen voor 94,9% eiwitgebonden. Na een eenmalige intraveneuze dosis van 120 mg Agilus bij gezonde vrijwilligers was het distributievolume 49,2 l.

### Biotransformatie

Het metabolisme in de lever vindt plaats via microsomale enzymen, zowel via 5-hydroxylering aan de hydantoïne-ring als via reductie van de nitrogroep tot amine met daaropvolgende acetylering. 5-hydroxydantroleen heeft een vergelijkbare activiteit als de oorspronkelijke stof, terwijl het acetamino-dantroleen geen spierverslappende werking heeft.

### Eliminatie

In een klinische studie uitgevoerd met Agilus bij gezonde vrijwilligers was de eliminatiehalfwaardetijd ( $t_{1/2}$ ) voor dantroleen na eenmalige intraveneuze doses van 60 en 120 mg tussen 9-11 uur.

De uitscheiding gebeurt voornamelijk renaal en biliair, waarbij de renale uitscheiding, zelfs bij langdurig gebruik, plaatsvindt in een verhouding van 79% 5-hydroxydantroleen, 17% acetylamino-dantroleen en 1 tot 4% onveranderd dantroleen. De renale klaring (5-OH-dantroleen) is 1,8 tot 7,8 l/uur.

## Pediatrische patiënten

Het farmacokinetische profiel van dantroleen dat werd gerapporteerd in één klinisch onderzoek bij kinderen met een dosering van 2,4 mg/kg was vergelijkbaar met het profiel dat werd waargenomen bij volwassenen. De  $t_{1/2}$  was ongeveer 10 uur bij kinderen (n = 10) tussen 2 en 7 jaar oud bij wie een kleine electieve operatie was gepland. In vergelijking met de volwassen populatie zijn er geen specifieke veiligheidsproblemen bij kinderen (ongeacht de leeftijdsgroep) vastgesteld.

### Hydroxypropylbetadex

Hydroxypropylbetadex, een bestanddeel van Agilus, wordt onveranderd geklaard door nierfiltratie, met een korte halfwaardetijd, van 1 tot 2 uur, bij patiënten met een normale nierfunctie.



### 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

#### Subacute en chronische toxiciteit

Een 14-daags onderzoek met herhaalde intraveneuze doses werd uitgevoerd met Agilus bij de rat in doses van 2,5 mg/kg/dag (73,5 mg/kg/dag hydroxypropylbetadex en 8,3 mg/kg/dag PEG 3350) en 10 mg/kg/dag (294,2 mg/kg/dag hydroxypropylbetadex en 33 mg/kg/dag PEG 3350). Het dosisniveau zonder waargenomen ongewenst effect (*no adverse effect level*, NOAEL) was 2,5 mg/kg/dag voor Agilus (humane equivalente dosis voor dantroleen 0,4 mg/kg/dag). Bij herhaalde toediening werden effecten op de nieren waargenomen in de behandelingsgroep van 10 mg/kg/dag (humane equivalente dosis voor dantroleen 1,6 mg/kg/dag) en in de controlegroep die hetzelfde volume aan hulpstoffen kreeg. De effecten op de nieren hielden dus verband met de bekende toxiciteit van hydroxypropylbetadex van gevacuoliseerde renale tubulaire epitheelcellen bij zowel mannelijke als vrouwelijke ratten en een verhoogde incidentie van gevacuoliseerde alveolaire macrofagen bij mannelijke ratten, maar waren van lage graad. Deze effecten komen overeen met een welbekend omkeerbaar klasse-effect geassocieerd met het gebruik van de hulpstof hydroxypropylbetadex bij chronische toediening aan knaagdieren. In dit onderzoek werden geen auditieve functies/ototoxiciteit onderzocht.

In chronische toxiciteitsonderzoeken met ratten, honden en apen leidde orale toediening van dantroleen bij meer dan 30 mg/kg/dag (humane equivalente dosis respectievelijk 4,8, 16,7 en 9,7 mg/kg/dag) gedurende 12 maanden tot een vermindering van de groei of toename van het lichaamsgewicht. Er werden hepatotoxische effecten en mogelijk nierobstructie waargenomen, die reversibel waren. De relevantie van deze bevindingen voor het acute intraveneuze gebruik van dantroleen bij de behandeling van maligne hyperthermie bij mensen is niet vastgesteld.

#### Mutageniteit

Dantroleen gaf positieve resultaten in de Ames *S. typhimurium*-test zowel in aanwezigheid als afwezigheid van een metaboliserend systeem uit de lever.

#### Carcinogeniteit

Doses van dantroleennatrium via de voeding bij ratten in doses van 15, 30 en 60 mg/kg/dag (humane equivalente dosis respectievelijk 2,4, 4,8 en 9,7 mg/kg/dag) gedurende maximaal 18 maanden resulteerden in toename van goedaardige lymfatische neoplasmata in de lever bij het hoogste dosisniveau en, alleen bij vrouwtjes, in een toename van borsttumoren.

In een 30 maanden durend onderzoek met Sprague-Dawley-ratten die dantroleen kregen via de voeding, leidde de hoogste dosis tot een afname in de tijd tot het ontstaan van mammaire neoplasmata. Vrouwelijke ratten met het hoogste dosisniveau vertoonden een verhoogde incidentie van leverlymfangiomen en leverangiosarcomen.

In een 30 maanden durend onderzoek bij Fischer-344-ratten werd een dosisgerelateerde vermindering van de tijd tot het ontstaan van mammaire en testiculaire tumoren waargenomen.

De relevantie van deze gegevens voor het kortstondige gebruik van intraveneus dantroleen bij de behandeling van maligne hyperthermie bij mensen is niet vastgesteld.

#### Reproductietoxicologie

Bij volwassen mannelijke en vrouwelijke ratten en bij drachtige vrouwelijke konijnen hadden orale formuleringen van dantroleen tot een bereikte orale dosis van 45 mg/kg/dag (humane equivalente dosis respectievelijk 7,3 en 14,5 mg/kg/dag) geen nadelige effecten op de vruchtbaarheid of het algemene voortplantingsvermogen van ratten, maar bij drachtige konijnen leidde 45 mg/kg/dag op de zwangerschapsdagen 6-18 tot een verhoogde vorming van unilaterale of bilaterale supernumeraire ribben bij de pups.

## Hydroxypropylbetadex

Er zijn aanwijzingen voor door hydroxypropylbetadex veroorzaakte ototoxiciteit bij verschillende niet-klinische soorten na eenmalige en herhaalde subcutane dosering. Bij ratten (de meest gevoelige soort voor ototoxiciteit door hydroxypropylbetadex) ligt een dosis van 2.000 mg/kg dicht bij de kritische dosis voor het induceren van significant gehoorverlies en cochleaire schade na subcutane toediening. Doses hoger dan 2.000 mg/kg veroorzaken aanzienlijke schade aan de haarcellen en elimineren het vervormingsproduct oto-akoestische emissies volledig, terwijl lagere doses relatief weinig effect hebben op functionele en structurele metingen. In literatuuronderzoek is van 500 tot 1.000 mg/kg geen ototoxiciteit gemeld bij ratten. De relevantie van deze bevindingen voor de blootstelling van mensen aan hydroxypropylbetadex is niet duidelijk.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Hydroxypropylbetadex  
Macrogol (E1521)

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

### **6.3 Houdbaarheid**

#### Ongeopende injectieflacon

3 jaar.

#### Na reconstitutie

De gereconstitueerde oplossing moet binnen 24 uur worden gebruikt.

De gereconstitueerde oplossing moet worden beschermd tegen licht. Bewaren beneden 25 °C en niet in de koelkast bewaren.

De chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik na reconstitutie is aangetoond gedurende 24 uur bij 25 °C.

Vanuit microbiologisch oogpunt dient het gereconstitueerde product onmiddellijk gebruikt te worden, tenzij de methode van openen/reconstitueren het risico op microbiële besmetting uitsluit. Als het product niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de bewaartijden en -omstandigheden tijdens gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker en mogen ze niet langer zijn dan 24 uur bij 25 °C.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor de ongeopende injectieflacon zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.

De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie, zie rubriek 6.3.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Glazen type I injectieflacon met een rubberen stop en een verzegeling.

Verpakkingen van 6 of 10 injectieflacons.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Elke injectieflacon moet worden gereconstitueerd door 20 ml water voor injectie toe te voegen en ongeveer 1 minuut te schudden, voordat wordt gecontroleerd op deeltjes. Verder schudden kan nodig zijn. De gereconstitueerde oplossing moet geeloranje van kleur zijn en mag geen deeltjes bevatten. Het volume van de oplossing in een gereconstitueerde injectieflacon is 22,6 ml.

Gereconstitueerde Agilus-oplossing mag niet worden gemengd met andere oplossingen of worden toegediend via dezelfde veneuze toegang (zie rubriek 6.2).

Morsen van de oplossing op de huid moet worden vermeden. Als de oplossing op de huid komt, moet deze met voldoende water worden verwijderd (zie rubriek 4.4).

Dit geneesmiddel is uitsluitend voor eenmalig gebruik en alle resten van de gereconstitueerde oplossing moeten worden weggegooid. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Norgine B.V.  
Antonio Vivaldistraat 150  
1083 HP Amsterdam  
Nederland

## **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/24/1805/001  
EU/1/24/1805/002

## **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning:

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>

## **BIJLAGE II**

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

## **A FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

Norgine B.V.  
Antonio Vivaldistraat 150  
1083 HP Amsterdam  
Nederland

## **B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

## **C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor het product in binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

## **D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

## **A. ETIKETERING**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**DOOS**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Agilus 120 mg poeder voor oplossing voor injectie  
dantroleennatrium-hemiheptahydraat

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke injectieflacon bevat 120 mg dantroleennatrium-hemiheptahydraat.  
Na reconstitutie bevat elke milliliter oplossing 5,3 mg dantroleennatrium-hemiheptahydraat.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat: hydroxypropylbetadex, macrogol (E1521).

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Poeder voor oplossing voor injectie

6 injectieflacons

10 injectieflacons

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Voor intraveneus gebruik na reconstitutie.  
Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

Eventuele resterende gereconstitueerde oplossing weggooien.

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP



**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

De ongeopende injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.  
De gereconstitueerde oplossing moet worden beschermd tegen licht. Bewaren beneden 25 °C en niet in de koelkast bewaren.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Norgine B.V.  
Antonio Vivaldistraat 150  
1083 HP Amsterdam  
Nederland

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/24/1805/001  
EU/1/24/1805/002

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**INJECTIEFLACON**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Agilus 120 mg poeder voor oplossing voor injectie  
dantroleennatrium-hemiheptahydraat

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke injectieflacon bevat 120 mg dantroleennatrium-hemiheptahydraat.  
Na reconstitutie bevat elke milliliter oplossing 5,3 mg dantroleennatrium-hemiheptahydraat.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat: hydroxypropylbetadex, macrogol (E1521).

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Poeder voor oplossing voor injectie.

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Voor intraveneus gebruik na reconstitutie.  
Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

Eventuele resterende gereconstitueerde oplossing weggooien.

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

De ongeopende injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.  
De gereconstitueerde oplossing moet worden beschermd tegen licht. Bewaren beneden 25 °C en niet in de koelkast bewaren.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Norgine B.V.  
Antonio Vivaldistraat 150  
1083 HP Amsterdam  
Nederland

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/24/1805/001  
EU/1/24/1805/002

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Niet van toepassing.

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

Niet van toepassing.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

Niet van toepassing.

## **B. BIJSLUITER**

## **Bijsluiter: informatie voor de gebruiker**

### **Agilus 120 mg poeder voor oplossing voor injectie** dantroleennatrium-hemiheptahydraat

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.**

**Dit geneesmiddel wordt gebruikt in noodsituaties en de arts heeft besloten dat u het nodig heeft.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts.

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is Agilus en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Wat is Agilus en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

Agilus bevat dantroleennatrium. Het is een soort geneesmiddel dat een direct werkende spierverslapper wordt genoemd. Het maakt zich vast aan een doelwit in de spiercellen en helpt de spieren van het lichaam te ontspannen als ze overprikkeld zijn.

Samen met andere ondersteunende maatregelen wordt dit geneesmiddel gebruikt voor de behandeling van kwaadaardige hyperthermie (te hoge lichaamstemperatuur) bij volwassenen en kinderen van alle leeftijden. Kwaadaardige hyperthermie is een mogelijk dodelijke noodtoestand waarbij de skeletspieren van het lichaam overprikkeld worden en niet kunnen ontspannen. Dit kan zorgen voor een erg snelle stijging van uw lichaamstemperatuur en/of een ophoping van afvalstoffen in het lichaam (metabole acidose). Daardoor kunnen belangrijke organen niet meer goed werken.

#### **2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

##### **Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?**

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

##### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Waarschijnlijk heeft u dit geneesmiddel al gekregen voordat u deze bijsluiter leest.

Neem contact op met uw arts of verpleegkundige als:

- U op dit moment geneesmiddelen gebruikt tegen hoge bloeddruk of tegen een pijnlijk en drukkend gevoel op de borst, “calciumkanaalblokkers” genaamd. Neemt u deze geneesmiddelen samen met Agilus in? Dan kunt u meer kalium in uw bloed krijgen. Daardoor kunt u last krijgen van een onregelmatige hartslag, of u kunt sommige spieren niet meer bewegen.
- U denkt dat er geneesmiddel op uw huid is gekomen. Het moet dan met water worden afgespoeld.

Schade aan de lever is opgemerkt bij patiënten die voor lange tijd dantroleennatrium via de mond (oraal) gebruikten. Vertel het uw arts als u denkt dat u klachten heeft door schade aan uw lever. Bijvoorbeeld als uw huid en ogen er gelig uitzien of als u buikpijn en een gezwollen buik heeft.

### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u naast Agilus nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts.

De volgende geneesmiddelen kunnen een invloed hebben op de manier waarop Agilus werkt of Agilus kan een invloed hebben op de manier waarop zij werken:

- geneesmiddelen tegen hoge bloeddruk en tegen een pijnlijk en drukkend gevoel op de borst, “calciumkanaalblokkers” genaamd, zoals verapamil of diltiazem. Deze kunnen zorgen voor hartfalen als ze samen met Agilus worden gegeven (zie “Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?”).
- spierverslappers, zoals vecuronium. Deze kunnen het spierverslappende effect van Agilus sterker maken als ze samen worden gegeven.

### **Zwangerschap en borstvoeding**

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige voordat u dit geneesmiddel krijgt.

#### Zwangerschap

Agilus wordt niet gebruikt als u zwanger bent, tenzij dit nodig is. Nadat u Agilus hebt gekregen, kunnen de spieren van uw baarmoeder zwak zijn. Als u Agilus krijgt tijdens een keizersnede, kan uw pasgeboren baby zwakke spieren krijgen.

#### Borstvoeding

U mag geen borstvoeding geven terwijl u Agilus krijgt of tijdens de 60 uur na uw laatste dosis. Vertel het uw arts als u borstvoeding geeft.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Nadat u Agilus hebt gekregen, kunnen uw hand- en beenspieren zwak zijn. U kunt zich ook duizelig voelen of een licht gevoel in het hoofd hebben. Deze klachten kunnen blijven tot 48 uur nadat u Agilus hebt gekregen. Bestuur geen voertuig en gebruik geen machines in deze tijd.

### **Agilus bevat cyclodextrine en natrium**

Dit geneesmiddel bevat 3.530 mg hydroxypropylbetadex (een cyclodextrine) per injectieflacon. Dit is gelijk aan 156,2 mg/ml in de gereconstitueerde oplossing.

Vertel het uw arts als u in het verleden problemen heeft gehad met uw gehoor, bijvoorbeeld als u gevoelig bent voor oorontstekingen. Er zijn gevallen van gehoorverlies opgemerkt bij patiënten die hydroxypropylbetadex hebben gekregen voor andere ziektes, in hogere doses dan aanbevolen voor Agilus. Dit gehoorverlies duurt meestal kort en is minder erg. Voor patiënten die hoge doses Agilus nodig hebben (meer dan 10 mg/kg) wordt de behandeling opnieuw beoordeeld vanwege dit risico.

Het mogelijke risico door hydroxypropylbetadex kan groter worden als uw nieren niet goed werken.

Dit geneesmiddel bevat 6,9 mg natrium (een belangrijk bestanddeel van keukenzout/tafelzout) per injectieflacon. Dit komt overeen met minder dan 0,5% van de aanbevolen maximale dagelijkse hoeveelheid natrium in de voeding voor een volwassene.

### **3. Hoe gebruikt u dit middel?**

Een zorgverlener geeft u deze injectie in een ader. De dosis Agilus die u krijgt hangt af van hoe zwaar u bent. De dosis wordt elke 10 minuten herhaald totdat uw klachten verbeteren. Worden uw klachten niet beter na het krijgen van het geneesmiddel? Dan kan de arts uw diagnose opnieuw onderzoeken en nadenken over andere behandelingen. Krijgt u opnieuw klachten? Dan injecteert uw arts Agilus opnieuw.

#### **Heeft u te veel van dit middel gekregen?**

Heeft u meer Agilus gekregen dan u mag? Dan kunt u bijwerkingen krijgen. Uw spieren kunnen erg zwak worden. Dit kan ervoor zorgen dat u minder goed kunt ademen. Uw arts houdt u heel goed in de gaten.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

### **4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. De volgende bijwerkingen zijn opgemerkt bij de werkzame stof van Agilus.

**Het is niet bekend hoe vaak de onderstaande bijwerkingen optreden** (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

#### **Erge bijwerkingen - uw arts stopt meteen met het geven van Agilus**

- plotselinge, erge allergische reactie met problemen met ademen, zwelling, licht gevoel in het hoofd, snelle hartslag, zweten en bewustzijnsverlies (anafylactische reactie)

#### **Andere bijwerkingen**

De volgende bijwerkingen zijn opgemerkt bij de werkzame stof van Agilus:

- allergische reacties (overgevoeligheid)
- u heeft te veel kalium in uw bloed (hyperkaliëmie). Dit kan zorgen voor moeheid, zwakke spieren, misselijkheid en hartritme stoornissen
- duizeligheid, slaperigheid, stuipen (convulsies), moeite met spreken (dysarthrie), hoofdpijn
- u ziet anders dan normaal
- hartfalen, trage hartslag (bradycardie), snelle hartslag (tachycardie)
- ontsteking in een ader waardoor u een bloedstolsel en verstopping krijgt (tromboflebitis)
- problemen met ademen (respiratoir falen), te langzaam en niet diep ademen (ademhalingsdepressie)
- pijn in de buik (buikpijn), misselijkheid (nausea), overgeven, bloeding in de darm en maag (gastro-intestinale bloeding; u ziet dan bloed in uw ontlasting of in braaksel), diarree, moeite met slikken (dysfagie)
- gele ogen en huid (geelzucht)\*, ontsteking van de lever (hepatitis)\*, leverfalen dat dodelijk kan zijn\*, veranderingen in bloedtest waarmee bepaald wordt hoe goed uw lever werkt, ziekte van de lever door onbekende oorzaak of allergische reactie
- jeukende huiduitslag (urticaria), rood worden van de huid (erytheem), te veel zweten (hyperhidrose)

- zwakke spieren, vermoeide spieren
- kristaldeeltjes in de plas (kristalurie)
- zwakke weeën tijdens de bevalling (hypotone baarmoeder)
- moe gevoel (vermoeidheid), u bent erg moe en heeft weinig energie (asthenie), reacties op de injectieplaats

\*Deze bijwerkingen werden opgemerkt in situaties waarin dantroleen voor lange tijd via de mond werd ingenomen.

## Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## 5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Dit geneesmiddel wordt in het ziekenhuis bewaard en deze instructies zijn alleen bedoeld voor personeel in de gezondheidszorg.

Ongeopende injectieflacon: er zijn geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur. Bewaar de injectieflacon in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Gereconstitueerde oplossing: binnen 24 uur gebruiken. De gereconstitueerde oplossing moet worden beschermd tegen licht. Bewaren beneden 25 °C en niet in de koelkast bewaren.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het etiket en de buitenverpakking na “EXP”. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Uitsluitend voor eenmalig gebruik. Eventuele resterende gereconstitueerde oplossing weggoeien.

## 6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

### Welke stoffen zitten er in dit middel?

De werkzame stof in dit middel is dantroleennatrium-hemiheptahydraat.

1 injectieflacon bevat 120 mg dantroleennatrium-hemiheptahydraat. Na reconstitutie met 20 ml water voor injectie bevat elke milliliter oplossing 5,3 mg dantroleennatrium-hemiheptahydraat.

De andere stoffen in dit middel zijn hydroxypropylbetadex (een cyclodextrine) en macrogol (E1521). Zie rubriek 2 “Agilus bevat cyclodextrine en natrium”.

### Hoe ziet Agilus eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Glazen injectieflacons, met een rubberen stop en verzegeling, die 120 mg geeloranje poeder voor oplossing voor injectie bevatten.

Doos met 6 of 10 injectieflacons.



Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Norgine B.V.  
Antonio Vivaldistraat 150  
1083 HP Amsterdam  
Nederland

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in**

## Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

Deze bijsluiter is beschikbaar in alle EU/EER-talen op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau.

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

## Dosering en wijze van toediening

De behandeling met Agilus moet worden gestart zodra een maligne-hyperthermiecrisis wordt vermoed, d.w.z. gekenmerkt door spierstijfheid, metabole acidose en/of snel stijgende lichaamstemperatuur.

### Dosering

Agilus moet snel worden toegediend via intraveneuze injectie in een initiële dosis van 2,5 mg/kg lichaamsgewicht voor volwassenen en pediatrische patiënten.

Zolang de belangrijkste klinische symptomen tachycardie, hypoventilatie, aanhoudende hyperaciditeit (bewaking van pH en partiële druk van kooldioxide (pCO<sub>2</sub>) vereist) en hyperthermie aanhouden, moet een bolusinjectie van 2,5 mg/kg om de 10 minuten worden herhaald totdat de fysiologische en metabole afwijkingen verbeteren. Als een cumulatieve dosis van 10 mg/kg of meer wordt overwogen, moet de diagnose maligne hyperthermie opnieuw worden onderzocht.

De volgende tabel geeft voorbeelden van dosering op basis van het aantal injectieflacons dat nodig is voor de initiële dosis van 2,5 mg/kg, die onmiddellijk vereist is door snelle injectie:

**Tabel 1: Voorbeelden van doseringen**

Voorbeelden van dosering op basis van lichaamsgewicht voor een oplaaddosis van 2,5 mg/kg voor zowel volwassenen als kinderen				
Aantal te bereiden injectieflacons <sup>a</sup>	Lichaamsgewicht	Voorbeeld doseringsaanbeveling		
		Lichaamsgewicht	Toe te dienen dosis	Toe te dienen volume <sup>a</sup>
1	Tot en met 48 kg	3 kg	7,5 mg	1,4 ml
		6 kg	15 mg	2,8 ml
		12 kg	30 mg	5,6 ml
		24 kg	60 mg	11,3 ml
		48 kg	120 mg	22,6 ml
2	Van 49 kg tot en met 96 kg	72 kg	180 mg	33,9 ml
		96 kg	240 mg	45,2 ml

3	Vanaf 97 kg	120 kg	300 mg	56,5 ml
		144 kg <sup>b</sup>	300 mg <sup>b</sup>	56,5 ml

<sup>a</sup>Het totale volume van één gereconstitueerde injectieflacon is 22,6 ml.

<sup>b</sup>Voor elk lichaamsgewicht mogen de begindosis en eventuele herhalingsdoses niet hoger zijn dan 300 mg, wat overeenkomt met 2,5 injectieflacons.

### Behandeling van heropflakking (recidief)

Opgemerkt moet worden dat de hypermetabole kenmerken van maligne hyperthermie binnen de eerste 24 uur na de aanvankelijke verdwijning ervan kunnen terugkeren. Als zich een heropflakking voordoet, moet Agilus opnieuw worden toegediend in een dosis van 2,5 mg/kg om de 10 minuten totdat de tekenen van maligne hyperthermie weer afnemen. Dezelfde overwegingen voor het monitoren van metabole afwijkingen en het titreren van doses in een eerste episode zijn van toepassing op de behandeling van heropflakking.

### Pediatrische patiënten

Geen dosisaanpassing nodig.

### Wijze van toediening

Voor intraveneus gebruik.

### **Speciale voorzorgsmaatregelen voor bewaring, bereiding en hantering**

#### Bereiding

Elke injectieflacon moet worden gereconstitueerd door 20 ml water voor injectie toe te voegen en ongeveer 1 minuut te schudden, voordat wordt gecontroleerd op deeltjes. Verder schudden kan nodig zijn. De gereconstitueerde oplossing moet geeloranje van kleur zijn en mag geen deeltjes bevatten. Het volume van de oplossing in een gereconstitueerde injectieflacon is 22,6 ml.

De chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik na reconstitutie is aangetoond gedurende 24 uur bij 25 °C. Vanuit microbiologisch oogpunt dient het gereconstitueerde product onmiddellijk gebruikt te worden, tenzij de methode van openen/reconstitueren het risico op microbiële besmetting uitsluit. Als het product niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de bewaartijden en -omstandigheden tijdens gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker en mogen ze niet langer zijn dan 24 uur bij 25 °C.

#### Bewaring

Voor de ongeopende injectieflacon zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur. De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

De gereconstitueerde oplossing moet worden beschermd tegen licht. Bewaren beneden 25 °C en niet in de koelkast bewaren.

#### Hantering

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

Gereconstitueerde Agilus-oplossing mag niet worden gemengd met andere oplossingen of worden toegediend via dezelfde veneuze toegang.

Morsen van de oplossing op de huid moet worden vermeden. Als de oplossing op de huid komt, moet deze met voldoende water worden verwijderd.

Dit geneesmiddel is uitsluitend voor eenmalig gebruik en alle resten van de gereconstitueerde oplossing moeten worden weggegooid. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.